

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03554

研究課題名(和文) エピゲノミクスを基盤とした固形癌に対する先制医療の推進と臨床研究による評価

研究課題名(英文) Preemptive Medicine to Solid Tumors based on Epigenomics

研究代表者

永坂 岳司 (NAGASAKA, TAKESHI)

川崎医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30452569

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：発症前期で診断するためのバイオマーカーの選定及び検出技術の開発は革新的先制医療の基盤的技術である。本研究にて、共通の検出プラットフォームを用いて、便中DNAから消化器癌全般を、喀痰中DNAから肺癌をスクリーニング可能であることを示すことができた。特に、本研究では、異なった解析技術を用いても極めて高い再現性を持って消化器癌全般・肺癌のスクリーニングが可能であることを示した。本研究により検証された検出技術は、担癌高リスク者に対し、極めて低侵襲である便中・喀痰中メチル化DNA解析を継続的に行うことにより、検査所見でも異常のない発症前期に肝癌・消化器癌を診断・予測する先制医療の基盤的技術となり得る。

研究成果の学術的意義や社会的意義

喀痰・便検体中に存在するであろう、極めて微量な腫瘍由来DNAを増幅・解析を、異なる手法を用いて行うことは、再現性を得ることができるのかどうかという不安が常に付きまとう。本研究成果により、喀痰・便検体中メチル化DNAによる癌スクリーニングは、例え、解析技術が異なっても、極めて高い再現性を示すということが示された。この事実は、喀痰・便検体中DNAは血液中循環腫瘍由来DNAと同様に解析可能なマテリアルであり、次世代Liquid biopsyを構築できることを示唆している。

研究成果の概要(英文)：The selection of biomarkers and the development of technology for the detection of earlier stage of malignant neoplasm are the fundamental of innovative preemptive medicine. In this study, we could show that it is possible to screen gastrointestinal cancers from fecal DNA and lung cancers from sputum DNA by our optimized platform. In particular, we also presented that screening for gastrointestinal cancers, as well as and lung cancers, is possible with extremely high reproducibility even if different analysis techniques are used. The detection platform verified in this study could be a straightforward technology for preemptive medicine to screen high-risk patients with solid cancers by continuous screening of aberrant DNA methylation in feces and sputum.

研究分野：腫瘍検査学

キーワード：検査・診断システム 腫瘍検査学 生体情報・計測 先制医療 エピゲノム メチル化

1. 研究開始当初の背景

先制医療 (Preemptive Medicine) とは、臨床症状がなく検査所見でも異常の認められない時期に、一定の確率で疾患を診断、予測し治療的な介入を行う革新的医療と定義され、2011年に提案された(戦略イニシアチブ 超高齢化社会における先制医療の推進・科学技術振興機構研究開発戦略センター臨床医学ユニット, 2011)。先制医療の推進に重要なのは、ハイリスク群を絞り込み、臨床症状が出現し診断基準に照らして異常が認められた段階(発症時)よりも早期(発症前期)の段階で高い確率で診断、予測するためのバイオマーカー群の選定である。

肺癌や消化器癌などの固形癌は、早期癌の状態で見えれば外科的切除にて十分根治が見込める。また、腺癌では根治切除後のフッ化ピリミジン系薬剤を用いた補助化学療法またはアスピリン連日投与により死亡率(術後再発率)が減少することが示されている。これら事実は、画像上で診断可能となる前の微小癌状態ならば、例えば、フッ化ピリミジン系薬剤やアスピリンの投与で少なくとも一定の割合の肺癌・消化器癌は治癒せしめる可能性があることを示唆する。しかしながら現在のところ、画像上で診断可能となる前の微小癌の存在を感度よく推定する医療技術は存在しない。

研究代表者は長年、高精度非侵襲的癌検出のバイオマーカーとして、癌に特異的に認められる変化の一つである DNA (CpG のシトシン) のメチル化に注目し、このメチル化 DNA を便から簡易に検出する技術の開発を行ない、それらを検出することによって、大腸癌だけでなく胃癌/肝臓癌/膵臓癌も検出可能であることを世界で初めて示した (Nagasaka T et al, ASCO-GI 2012; Nagasaka T et al, JNCI 2009[1])。

2. 研究の目的

本研究では研究代表者らが開発した Hi-sensitive assay for bisulfite DNA (Hi-SA, Nagasaka T et al, JNCI 2009) と、Luminex xMAP システムを用いて精度を向上させた非侵襲的肺癌診断システム(Luminex xMAP)を用い、微小癌の存在を喀痰・便中メチル化 DNA 検出にて確実に証明または推定する統合的診断システムの開発と、それを用いた臨床試験による検証を試みる。

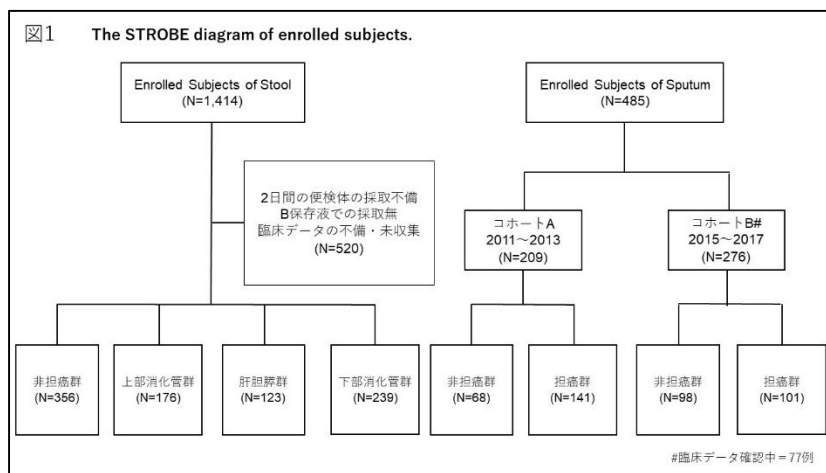
3. 研究の方法

(1) TCGA (The Cancer Genome Atlas) データ

Genomic Data Commons Data Portal から利用可能な DNA Methylation microarray data から、本研究にてバイオマーカーに選定した 4 遺伝子プロモーター領域のメチル化が腫瘍特異的な変化かどうかを確認した (TCGA-LUAD = 579, LUSC = 503, COAD = 458, READ = 158, STAD = 443, PAAD = 184, LIHC = 377 例、および各癌種正常組織のデータ)。

(2) 喀痰・便検体

2011年2月から2013年1月の期間に、岡山大学関連施設にて肺切除施行予定の患者で、本研究に同意を得られた209名の術前に採取された喀痰検体(コホートA) 2015年11月から2017年9月までの期間に、気管支内視鏡施行予定患者で本研究に同意を得られた276例の気管支内視鏡施行前に採取された喀痰検体(コホートB)の合計485例を解析対象とした。便検体は、2009年9月から2017年6月までに、岡山大学病院消化器外科を受診した患者の中で、本研究に同意を得られた1,414名に対し、次回受診予定日の前の2日間に採取された便検体を解析対象とした(図1)。非担癌群は各種精査にて消化器腫瘍を認めなかった症例、上部消化管群(食道・胃・十二指腸)に腫瘍を認めた症例、肝胆膵群は肝胆膵に腫瘍を認めた症例、下部消化管群は下部消化管(空腸・回腸・結腸・直腸)に腫瘍を認めた症例を分類している。



(3) 喀痰・便中 DNA の一括バイサルファイト処理

喀痰・便中 DNA の一括バイサルファイト処理は、喀痰・便溶解液を 95 度 10 分間にて incubate

し、十分攪拌した後に、5000rpm 5分間の遠心分離を行い、上澄み液を採取。その上澄み液 193 μ l を用い、バイサルファイト溶液にて incubate し、Zymo-Spin IC Column (Zymo Research, Orange, CA) を用い、バイサルファイト DNA の抽出を行った(Nagasaka T et al. JNCI 2009)。

(4) Hi-SA による便検体判定

4 遺伝子のプロモーター領域を各々2カ所に対し、Hi-SA にてメチル化の有無の検出を行った。便中におけるヒト細胞由来の DNA 量は微量であり、増幅 (Recovery) できないことも想定される (その一方で、喀痰内の DNA 増幅は便に比べれば容易である)。合計 8 領域全てが Recovery 不可能であった場合、その原因が便自体のクオリティーによるものなのか PCR 自体の不備によるものかを判定できない。このため、大腸菌に特異的な配列を有する ClpP 遺伝子領域の Recovery も同時に行い、便検体のクオリティーを確認した(1)。本研究では、腫瘍特異的メチル化を示す 4 遺伝子のプロモーター領域を各々2カ所、すなわち、合計 8 個の PCR 領域全て、かつ、ClpP の Recovery が認められなかった検体は、再度 PCR を行い、それでも、その 8 領域全て、かつ、ClpP の Recovery が認められなかった検体においては不適格検体と判断し、解析対象から除外した。適格検体と判断された便検体から得られた Hi-SA による解析結果は、1 領域各々に対し増幅が認められた場合を Recovery Score=1 と定義し (この場合、メチル化の有無は問わない)、増幅が認められなかった場合を Recovery Score =0 と定義する。1 検体における Recovery Score は 8 領域の合計により表現される。従い、1 検体の Recovery Score の値は 1~8 となる。また、メチル化の有無については、メチル化アレルの頻度 [f(m)] が 5% 以上認められた場合をメチル化ありと判定し、この場合、Methylation Score=1 と定義した。また、メチル化アレルの頻度が 5% よりも小さい場合はメチル化なしと判定し、Methylation Score=0 と定義する。1 検体における Methylation Score も Recovery Score と同様に、8 領域における合計 1~8 で表される。

消化器癌担癌患者に対するスクリーニング技術としての解析は、2 日間における便検体から得られた Recovery Score の総和 (Two-day Sum of Recovery Score) および Methylation Score の総和 (Two-day Sum of Methylation Score) で行った。このため、1 症例の Two-day Sum of Recovery Score および Two-day Sum of Methylation Score は共に 0~16 (2 検体[2 日間]の解析結果の総和) の範囲で表現される。

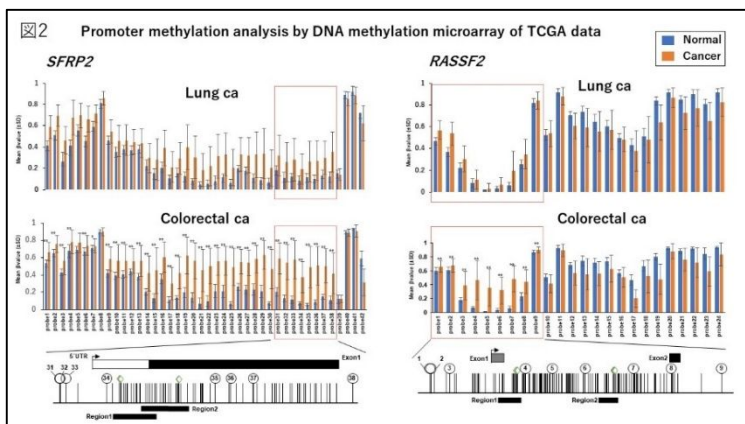
(5) Luminex xMAP システムによる判定

Luminex xMAP システム用に設定された primer を用い、Hi-SA にて検出を行った 8 領域の PCR を試行した。PCR 産物は Luminex 100/200 system (Luminex Corporation, Austin, TX) にて解析を行った。Hi-SA では 8 ポイントのメチル化 CpG の検出を行ったが、Luminex xMTP では、同領域 PCR 増幅内部に存在する CpGs のメチル化を検出する probe の設定を行った(図 2 に示すように、本研究での PCR 増幅領域 [Region 1/Region 2] には、多数の CpG が存在する。Hi-SA はその中の 1~2 の CpG のメチル化の検出するだけである)。その結果、52 probe 中、最終的にはメチル化検出用の 29 probe と増幅確認の 8 probe の合計 37 がメチル化検出に問題ないことを確認し、各プローベに対しては、増幅確認に対しては、Negative control、メチル化検出に対しては非メチル化アレルにて検出された蛍光強度の 95% 標準誤差上限値参照し cut-off とした。Hi-SA と同様に便検体については、Two-day Sum of Recovery/Methylation Score にて検証を行った。喀痰検体に対しては 1 回で得られた喀痰を解析対象とした。

便検体は 2 日間における便検体から得られる総和、すなわち、1 症例の Two-day Sum of Recovery Score は 0~16、Two-day Sum of Methylation Score は 0~58 (2 日間の便の解析結果の総和) の範囲で表現される。一方、喀痰検体は 1 回の喀痰を解析に用いているため、1 症例の Sum of Recovery Score は 0~16、Sum of Methylation Score は 0~29 の範囲で表現される。

(6) 統計解析

すべての統計分析は、JMP Pro ソフトウェア (version 14.3; SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA) を使用した。4 遺伝子プロモーター2 領域のメチル化レベルは、連続変数とカテゴリ変数を用い分析を行った。症例におけるカテゴリ変数は、カイ二乗検定にて比較検討を行った。各癌種等のサブグループ間の多群間比較には、ノンパラメトリック多重比較法である Steel-Dwass 検定を使用した。Receiver Operating Characteristic curve (ROC 曲線) は、ロジスティック回帰分析を用い作成した。本研究で報告したすべての P 値は両側検定の結果を示し、 $P < 0.05$ をもって統計的有意差有と判断した。



4. 研究成果

(1) TCGA データによるバイオマーカーの組織横断的腫瘍特異性変化の検討

Genomic Data Commons Data Portal から利用可能な DNA Methylation microarray data から、本研究にてバイオマーカーに選定した 4 遺伝子プロモーター領域のメチル化の腫瘍特異的变化の検討を行った。図 2 に肺癌と大腸癌データを用いた *SFRP2/RASSF2* 遺伝子プロモーター領域の結果を示す。各遺伝子における Region 1 及び 2 で示された領域が、本研究での PCR 増幅域である。この PCR 増幅部位における DNA Methylation microarray probe は、癌腫に関わらず、正常組織と比較して統計的有意差を持って腫瘍特異的に高メチル化であることを確認した。この領域のメチル化は大腸癌組織 1,070 例を用いて Hi-SA にて検討し、再現性を確認し、Hi-SA による結果の一部は (Kawai T et al. Clin Epigenetics 2021 [2]) にて報告を行った。

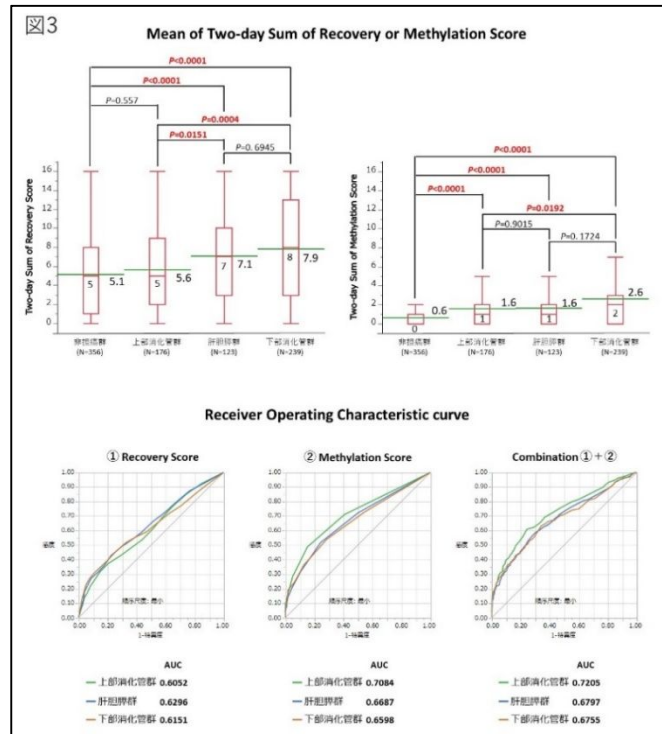
表 1. 担癌群 (N=539)		
上部消化管群 (N=176)	肝胆膵群 (N=124)	下部消化管群 (N=239)
食道癌: 71 (40.3%)	膵癌: 42 (34.1%)	大腸腺腫: 55 (23.0%)
胃癌: 92 (52.3%)	IPMN: 20 (16.3%)	大腸癌: 180 (75.3%)
十二指腸癌: 7 (4.0%)	HCC: 31 (25.2%)	直腸カルチノイド: 2 (0.8%)
胃GIST: 4 (2.3%)	肝転移: 10 (8.1%)	直腸NET: 1 (0.4%)
胃polyposis: 2 (1.2%)	胆管癌: 12 (9.8%)	直腸GIST: 1 (0.4%)
	胆嚢癌: 7 (5.7%)	
	肝線維腫: 1 (0.8%)	

(2) Two-day Sum of Recovery/Methylation Score by Stool Samples

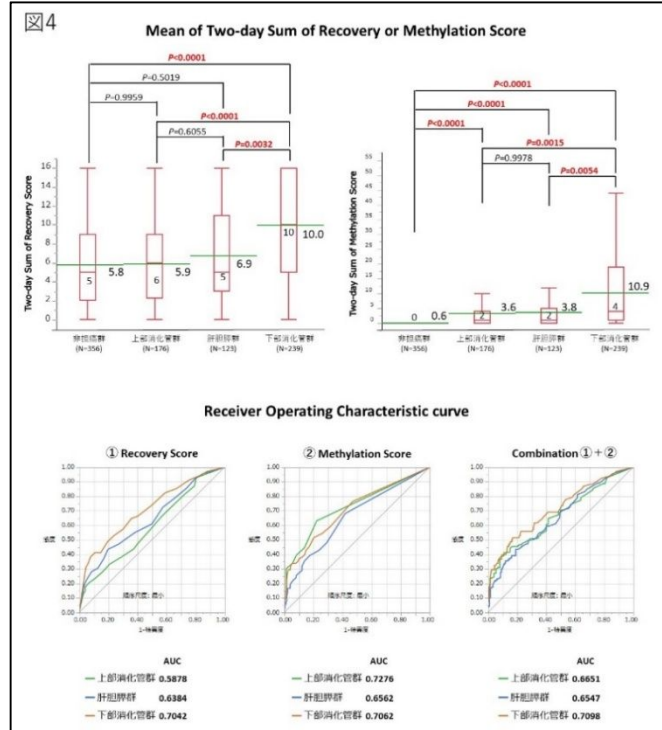
表 1 に上部消化管群・肝胆膵群・下部消化管群に分類された癌種を示す。

図 3 は Hi-SA にて、図 4 は Luminex xMTP にて得られた、Two-day Sum of Recovery/Methylation Score の平均値、中央値、箱ひげ図を上段に、ROC 曲線を下段に示す。

Recovery Score では、ROC 曲線では、AUC は上部消化管群で 0.6052、肝胆膵群で 0.6296、下部消化管群で 0.6151 であった。Methylation Score を用いた ROC 曲線では、AUC は上部消化管群で 0.7084、肝胆膵群で 0.6687、下部消化管群で 0.6598 であり、どの群においても Methylation Score を用いた ROC 曲線の AUC が、Recovery Score を用いた ROC 曲線の AUC よりも良好であった。次に、Recovery Score と Methylation Score を用いた多重ロジスティック回帰にて ROC 曲線を作成したところ、AUC は、Methylation Score を用いた ROC 曲線の AUC よりもやや改善を示した。同様の傾向が Luminex xMTP の結果からも得られた。特筆すべきことは、この再現性にあると考えられる。



便中メチル化 DNA 検出により、大腸癌や大腸腺腫だけでなく、胃癌をもスクリーニングできる可能性は、研究代表者らが 2009 年に報告している。今回の結果は、その報告を再現するものである。表 1 に示す各癌種に対し、Steel - Dwass 検定を行ったところ、Two-day Sum of Recovery Score の平均値に有意差を持って差を認めた群間は、大腸癌群と非担癌群、IPMN 群と非担癌群のみであった。それとは対照的に、Two-day Sum of Methylation Score で、その平均値に有意な差を認めた群間は、大腸癌、IPMN、食道癌、胃癌、膵癌、十二指腸癌、胆管癌といった悪性腫瘍群と非担癌群であった。特筆すべきことは、Two-day Sum Score により、難治性かつ早期発見の難しい膵癌、十二指腸癌、胆管癌を有する患者と非担癌群との間に有意な差を示したことである。特に図 3 及び 4 に示したように、Two-day Sum of Methylation Score により



描出される ROC 曲線は癌種に関係なく、また、驚くべきことに、解析手法に関係なく、同じシェイプを呈している。このことは、メチル化異常が癌種に関係なく、普遍的に認められる変化であることだけでなく、確実に便中にもその腫瘍由来 DNA が存在することを示唆する。

(3) Luminex xMTP による肺癌スクリーニング

次に喀痰の解析結果を示す。Luminex xMTP の各 probe の cut-off は上述の便検体と同じ値で解析を行った。結果を図 5 に示す。コホート A とコホート B を分けて解析を行った。その理由として、コホート A とコホート B の喀痰検体の、収集された時期、手段が異なっているためである。

Recovery Score においてはコホート A とコホート B 差を認めないが、Methylation Score の平均値はコホート A とコホート B にて差を認めている。この違いは、収集された時期というよりも採取手段の差により認められたと考えている。

メチル化アレルは、気管支内視鏡直前に採取された喀痰からのほうが担癌群・非担癌群にかかわらず、多く存在する可能性が示唆された。

このように、喀痰収集手段の違いにより、Methylation Score は変動する。しかし、驚くべきことに、担癌症例に対するスクリーニング能力には差を認めていないことを ROC 曲線から推察できる（図 5 の ROC 曲線は、メチル化検出用 29 probe による多重ロジスティック解析にて作成）。

喀痰採取が 1 回のみであるため、便解析にて確立した診断様式、Two-day Sum of Recovery/Methylation Score を用いての解析ができていない。便・喀痰による癌スクリーニングは極めて低侵襲に行えるという利点を有するが、便・喀痰に存在する腫瘍由来 DNA は常時同程度に存在することはないため、便潜血反応と同様に、1 回だけでなく、少なくとも 2 回採取し解析することが、診断の精確性を向上させると考えている。従い、今後は、喀痰においては、気管支内視鏡前ではなく、通常に採取される方法で、2 日分を得て解析を行う方針にて本検出技術の確認を行う必要がある。

本研究結果は、極めて重要な以下の知見を有している。

メチル化異常は癌種に関係なく、普遍的に認められる変化であること

共通の検出プラットフォームを用いて、消化器癌全般、肺癌を検出可能であること

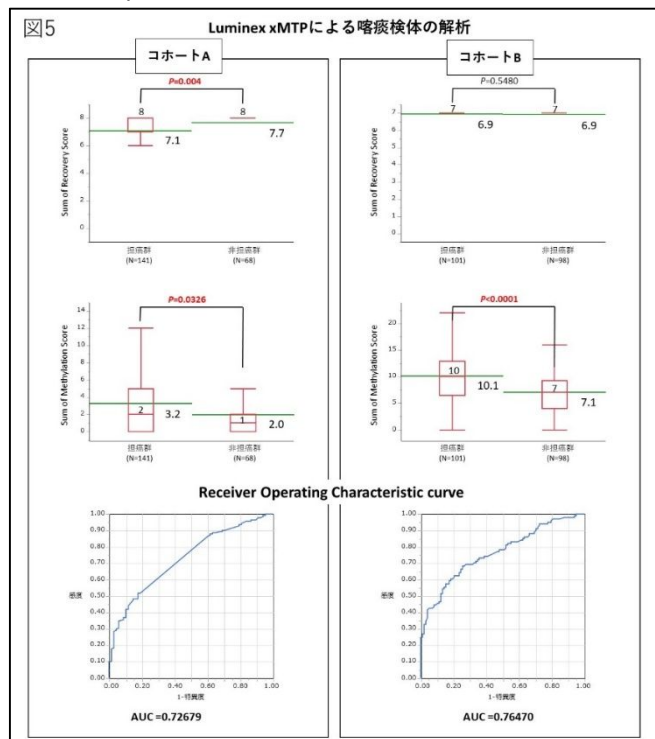
異なる解析技術を用いても、極めて高い再現性を得たこと

である。特に を示すことができた意義は大きい。喀痰・便検体中に存在するであろう、極めて微量な腫瘍由来 DNA を増幅・解析を、異なる手法を用いて行うことは、再現性を得ることができるのかどうかという不安が常に付きまとう。今回の結果では、解析技術が異なっても、極めて高い再現性を示すということが示された。この事実は、喀痰・便検体中 DNA は血液中循環腫瘍由来 DNA と同様であり、次世代の Liquid biopsy を構築できることを示唆している。

本研究により、担癌高リスク者に対し、極めて低侵襲である便中・喀痰中メチル化 DNA 検出を継続的に行うことにより、検査所見でも異常のない発症前期に肺癌・消化器癌を診断・予測し、薬剤投与等による化学予防 (Chemoprevention) を可能にする革新的な先制医療 (Preemptive Medicine) のための基盤的技術の構築を行うことができた。今後は、この技術を実臨床にて使用可能にするためのステップを踏む予定である。

< 引用文献 >

1. Nagasaka T, Tanaka N, Cullings HM, Sun DS, Sasamoto H, Uchida T, et al. Analysis of fecal DNA methylation to detect gastrointestinal neoplasia. J Natl Cancer Inst. 2009;101(18):1244-58.
2. Kawai T, Nagasaka T, et al. Clinical and epigenetic features of colorectal cancer patients with somatic POLE proofreading mutations. Clin Epigenetics. 2021; 13(1): 117.



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 12件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Kubota Nobuhito, Taniguchi Fumitaka, Nyuya Akihiro, Umeda Yuzo, Mori Yoshiko, Fujiwara Toshiyoshi, Tanioka Hiroaki, Tsuruta Atsushi, Yamaguchi Yoshiyuki, Nagasaka Takeshi	4. 巻 19(4)
2. 論文標題 Upregulation of microRNA?31 is associated with poor prognosis in patients with advanced colorectal cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 2685-2694
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2020.11365	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tanioka Hiroaki, Nagasaka Takeshi, Uno Futoshi, Inoue Masafumi, Okita Hiroyuki, Katata Yosuke, Kanzaki Hiromitsu, Kuramochi Hidekazu, Satake Hironaga, Shindo Yoshiaki, Doi Akira, Nasu Junichiro, Yamashita Haruhiro, Yamaguchi Yoshiyuki	4. 巻 19
2. 論文標題 The relationship between peripheral neuropathy and efficacy in second-line chemotherapy for unresectable advanced gastric cancer: a prospective observational multicenter study protocol (IVY)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 941
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-019-6163-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 永坂岳司	4. 巻 23(5)
2. 論文標題 特集 FIT陰性癌の特徴 話題提供 FIT vs. 便中DNA検査	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 INTESTINE	6. 最初と最後の頁 462-465
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Fuji Tomokazu, Umeda Yuzo, Nyuya Akihiro, Taniguchi Fumitaka, Kawai Takashi, Yasui Kazuya, Toshima Toshiaki, Yoshida Kazuhiro, Fujiwara Toshiyoshi, Goel Ajay, Nagasaka Takeshi	4. 巻 144
2. 論文標題 Detection of circulating microRNAs with Ago2 complexes to monitor the tumor dynamics of colorectal cancer patients during chemotherapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 2169~2180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.31960	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yoshioka Takahiro, Shien Kazuhiko, Namba Kei, Torigoe Hidejiro, Sato Hiroki, Tomida Shuta, Yamamoto Hiromasa, Asano Hiroaki, Soh Junichi, Tsukuda Kazunori, Nagasaka Takeshi, Fujiwara Toshiyoshi, Toyooka Shinichi	4. 巻 109
2. 論文標題 Antitumor activity of pan-HER inhibitors in HER2-positive gastric cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1166 ~ 1176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13546	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yokomichi Naosuke, Nishida Naoshi, Umeda Yuzo, Taniguchi Fumitaka, Yasui Kazuya, Toshima Toshiaki, Mori Yoshiko, Nyuya Akihiro, Tanaka Takehiro, Yamada Takeshi, Yagi Takahito, Fujiwara Toshiyoshi, Yamaguchi Yoshiyuki, Goel Ajay, Kudo Masatoshi, Nagasaka Takeshi	4. 巻 none
2. 論文標題 Heterogeneity of Epigenetic and Epithelial Mesenchymal Transition Marks in Hepatocellular Carcinoma with Keratin 19 Proficiency	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Liver Cancer	6. 最初と最後の頁 1 ~ 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000490806	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Weng Wenhao, Liu Na, Toiyama Yuji, Kusunoki Masato, Nagasaka Takeshi, Fujiwara Toshiyoshi, Wei Qing, Qin Huanlong, Lin Haifan, Ma Yanlei, Goel Ajay	4. 巻 17
2. 論文標題 Novel evidence for a PIWI-interacting RNA (piRNA) as an oncogenic mediator of disease progression, and a potential prognostic biomarker in colorectal cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molecular Cancer	6. 最初と最後の頁 none
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12943-018-0767-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Utsumi Masashi, Umeda Yuzo, Yagi Takahito, Nagasaka Takeshi, Shinoura Susumu, Yoshida Ryuich, Nobuoka Daisuke, Kuise Takashi, Fuji Tomokazu, Takagi Kosei, Takaki Akinobu, Fujiwara Toshiyoshi	4. 巻 36
2. 論文標題 Risk Analysis for Invasive Fungal Infection after Living Donor Liver Transplantation: Which Patient Needs Potent Prophylaxis?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Digestive Surgery	6. 最初と最後の頁 59 ~ 66
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000486548	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanioka Hiroaki, Asano Motoi, Yoshida Ryouzuke, Waki Naohisa, Uno Futoshi, Ishizaki Masahiro, Yamashita Kazuki, Morishita Yuki, Nagasaka Takeshi	4. 巻 none
2. 論文標題 Cetuximab retreatment in patients with metastatic colorectal cancer who exhibited a clinical benefit in response to prior cetuximab: A retrospective study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 none
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2018.9127	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takehara Yuko, Nagasaka Takeshi, Nyuya Akihiro, Haruma Tomoko, Haraga Junko, Mori Yoshiko, Nakamura Keiichiro, Fujiwara Toshiyoshi, Boland C. Richard, Goel Ajay	4. 巻 16
2. 論文標題 Accuracy of four mononucleotide-repeat markers for the identification of DNA mismatch-repair deficiency in solid tumors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 none
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12967-017-1376-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Shigeyasu Kunitoshi, Okugawa Yoshinaga, Toden Shusuke, Miyoshi Jinsei, Toiyama Yuji, Nagasaka Takeshi, Takahashi Naoki, Kusunoki Masato, Takayama Tetsuji, Yamada Yasuhide, Fujiwara Toshiyoshi, Chen Leilei, Goel Ajay	4. 巻 3
2. 論文標題 AZIN1 RNA editing confers cancer stemness and enhances oncogenic potential in colorectal cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 none
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.99976	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Mori Yoshiko, Nyuya Akihiro, Yasui Kazuya, Toshima Toshiaki, Kawai Takashi, Taniguchi Fumitaka, Kimura Keisuke, Inada Ryo, Nishizaki Masahiko, Haraga Junko, Nakamura Keiichiro, Umeda Yuzo, Kishimoto Hiroyuki, Fujiwara Toshiyoshi, Katata Yosuke, Yamaguchi Yoshiyuki, Nagasaka Takeshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Clinical outcomes of women with ovarian metastases of colorectal cancer treated with oophorectomy with respect to their somatic mutation profiles	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 none
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.24735	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nagasaka, T. and Y. Yamaguchi	4. 巻 45
2. 論文標題 [Analysis of Fecal Cancer-Specific DNA to Detect Colorectal Neoplasia]	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Gan To Kagaku Ryoho	6. 最初と最後の頁 906-910
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takashi Kawai, Akihiro Nyuya, Yoshiko Mori, Takehiro Tanaka, Hiroaki Tanioka, Kazuya Yasui, Toshiaki Toshima, Fumitaka Taniguchi, Kunitoshi Shigeyasu, Yuzo Umeda, Toshiyoshi Fujiwara, Makoto Okawaki, Yoshiyuki Yamaguchi, Ajay Goel, Takeshi Nagasaka	4. 巻 13
2. 論文標題 Clinical and epigenetic features of colorectal cancer patients with somatic POLE proofreading mutations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Epigenetics	6. 最初と最後の頁 117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13148-021-01104-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 永坂岳司, 入谷光洋, 谷口文崇, 戸嶋俊明, 安井和也, 母里淑子, 榎田祐三, 岸本浩行, 河合毅, 山口佳之
2. 発表標題 抗EGFR抗体によるRAS野生型大腸癌獲得変異に対する検討
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 谷岡洋亮, 木村圭佑, 入谷光洋, 堅田洋佑, 山口佳之, 永坂岳司
2. 発表標題 Genetic Stable胃癌における病理分子生物学的特徴の検討
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永坂岳司, 入谷光洋, 戸嶋俊明, 安井和也, 稲田涼, 母里淑子, 重安邦俊, 榎田祐三, 岸本浩行, 山口佳之
2. 発表標題 血中遊離メチル化 DNA をバイオマーカーに用いた Liquid Biopsy による大腸癌診断の可能性
3. 学会等名 第74回日本大腸肛門病学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永坂岳司, 入谷光洋, 鶴田淳, 渡邊裕策, 峯田修明, 母里淑子, 重安邦俊, 榎田祐三, 岸本浩行, 上野富雄, 山口佳之
2. 発表標題 Genetic 変異情報と Epigenetic 変異情報の融合による新機軸大腸癌 Precision Medicine
3. 学会等名 第74回日本大腸肛門病学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 T. Nagasaka, R. Inada, H. Ojima, S. Noura, H. Tanioka, Y. Munemoto, Y. Shimada, K. Ishibashi, Y. Shindo, Y. Kagawa, A. Tomibayashi, K. Okamoto, A. Tsuji, Y. Tsuji, S. Yamaguchi, A. SAWAKI, H. Mishima, M. Shimokawa, M. Okajima, Y. Yamaguchi
2. 発表標題 Randomized phase III study of sequential treatment with capecitabine or 5-fluorouracil (FP) plus bevacizumab (BEV) followed by the addition with oxaliplatin (OX) versus initial combination with OX+FP+ BEV in the first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: The C-cubed study
3. 学会等名 ESMO Congress 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 T Nagasaka, H Tanioka, A Nyuya, Y Katata, M Okawaki, M Yamamura, T Kawai, K Yasui, T Toshima, Y Mori, Y Umeda, A Tsuruta, T Ueno, Y Yamaguchi
2. 発表標題 Poor prognosis of hypermutant colorectal cancer with KRAS mutations: A retrospective analysis of 1,052 Japanese colorectal cancer patients without treatment of immuno-checkpoint inhibitors
3. 学会等名 World Congress on Gastrointestinal Cancer 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H Tanioka, T Nagasaka, F Uno, M Inoue, H Okita, Y Katata, H Kanzaki, H Kuramochi, H Satake, Y Shindo, A Doi, J Nasu, H Yamashita, Y Yamaguchi
2. 発表標題 Relationship between peripheral neuropathy and effectiveness in second-line chemotherapy for unresectable advanced gastric cancer: a prospective, observational, multicenter study protocol
3. 学会等名 World Congress on Gastrointestinal Cancer 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永坂岳司, 谷岡洋亮, 堅田洋佑, 岡脇誠, 山村真弘, 山口佳之
2. 発表標題 KRAS 変異 Hypermutant 大腸癌の特長 : A Retrospective Analysis of 1,052 Japanese Colorectal Cancer Patients without Treatment of Immuno-checkpoint Inhibitors.
3. 学会等名 第25回日本家族性腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永坂 岳司
2. 発表標題 非侵襲的がん診断システムの開発
3. 学会等名 9th バイオメディカルインターフェイス
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永坂 岳司、母里 淑子、入谷 光洋、原賀 順子、重安 邦俊、山村 真弘、堅田 洋佑、谷岡 洋亮、升野 光雄、山口 佳之
2. 発表標題 POLE変異大腸癌の臨床病理学的特徴
3. 学会等名 第63回日本人類遺伝学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永坂 岳司、母里 淑、鶴田淳、谷岡洋亮、堅田洋祐、重安 邦俊、岸本浩行、矢野修也、戸嶋俊明、岡脇誠、山村真弘、谷口文崇、榎田祐三、河合毅、河合知則、上野富雄、山口佳之
2. 発表標題 Lynch 症候群を含むHypermutant大腸癌における臨床病理学的特徴
3. 学会等名 第73回 日本大腸肛門病学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堅田洋祐、永坂岳司1、入谷光洋、田中健大、河合毅、母里淑子、岡脇誠、山村真弘、谷岡洋亮、山口佳之
2. 発表標題 P O L E 体細胞変異大腸癌の臨床病理学的特徴
3. 学会等名 第29回消化器癌発生学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永坂岳司、藤智和、榎田祐三、入谷光洋、藤原俊義、堅田洋祐、谷岡洋亮、岡脇誠、山村真弘、山口佳之
2. 発表標題 循環血液中Ago2複合体miRNA測定による 大腸癌スクリーニングと化学療法効果予測
3. 学会等名 the 73rd General Meeting of the Japanese Society of Gastroenterological Surgery
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永坂岳司、藤智和、堅田洋祐、谷岡洋亮、岡脇誠、山村真弘、榎田祐三、藤原俊義、入谷光洋、山口佳之
2. 発表標題 循環血液中Ago2-miRNA検出による化学療法効果予測の検討
3. 学会等名 第40回日本癌局所療法研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 永坂岳司、 堅田洋祐、 岡脇誠、 山村真弘、 母里淑子、 安井和也、 戸嶋俊明、 岸本浩行、 藤原俊儀、 山口佳之
2. 発表標題 Primary Tumor Location と Genetic/Epigenetic変異分布不均衡に対する検討
3. 学会等名 第88回大腸癌研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeshi Nagasaka, Akihiro Nyuya, Fumitaka Taniguchi, Hiroaki Tanioka, Yosuke Katata, Yoshiko Mori, Takashi Kawai, Makoto Okawaki, Masahiro Yamamura, Yuzo Umeda, Atsushi Turuta, Tomio Ueno, Yoshiyuki Yamaguchi
2. 発表標題 Distinct Clinico-pathological Features of Hypermutant Colorectal Cancers with POLE Pathogenic Mutations, Lynch Syndrome, or Sporadic MSI over 1,000 colorectal cancer patients' cohort in Japan.
3. 学会等名 ESMO2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Toshiaki Toshima, Akihiro Nyuya, Yuzo Umeda, Kazuya Yasui, Kazuhiro Yoshida, Toshiyoshi Fujiwara, Ajay Goel, Takeshi Nagasaka
2. 発表標題 Liquid Biopsy has a potential to predict the colorectal cancer patients with destiny for recurrence after curative surgery
3. 学会等名 ESMO Asia 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	山口 佳之 (YAMAGUCHI YOSHIYUKI) (10230377)	川崎医科大学・医学部・教授 (35303)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	榎田 祐三 (UMEDA YUZU) (10573735)	岡山大学・大学病院・講師 (15301)	
研究分担者	堅田 洋佑 (KATATA YOSUKE) (20716881)	川崎医科大学・医学部・助教 (35303)	
研究分担者	西田 直生志 (NISHIDA NAOSHI) (60281755)	近畿大学・医学部・准教授 (34419)	
研究分担者	堀田 勝幸 (HOXTTA KATSUYUKI) (70379816)	岡山大学・大学病院・教授 (15301)	
研究分担者	母里 淑子 (MORI YOSHIKO) (70708081)	埼玉医科大学・医学部・講師 (32409)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関